

(5i) Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 311/72	1 0 2	6701-4C		
A 6 1 K 31/355	A C L	7475-4C		
	A D A	7475-4C		
	A D U	7475-4C		

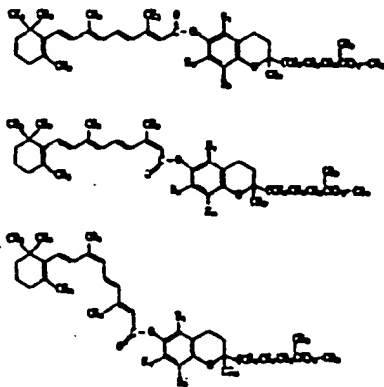
審査請求 未請求 請求項の数1(全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平3-27798	(71) 出願人	000226998 日清製粉株式会社 東京都中央区日本橋小網町19番12号
(22) 出願日	平成3年(1991)1月30日	(72) 発明者	豊田 仁 埼玉県川越市大字笠幡5024番地61
		(72) 発明者	辻 政弘 埼玉県川越市大字小堤62番地126
		(72) 発明者	大月 真人 埼玉県川越市末広町3丁目4番地8
		(74) 代理人	井理士 高木 千嘉 (外2名)

(54) 【発明の名称】 ビタミンA酸エステル化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記的一般式で示されるα-トコフェロール以外のトコフェロール同族体と全トランスビタミンA酸、1,3-シスビタミンA酸および9-シスビタミンA酸との新規なエステル誘導体を提供する。



(上記式中、R₁、R₂、およびR₃は同一または異なって、水素原子またはメチル基を示す。ただしR₁、R₂、およびR₃が同時にメチル基ではないものとする)

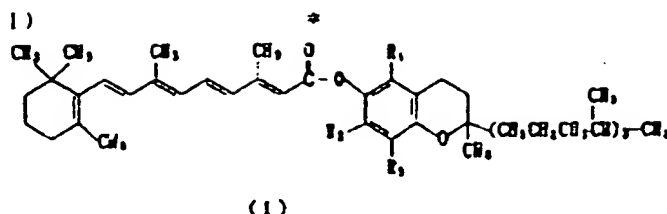
【効果】 このビタミンA酸エステルは皮膚潰瘍治療剤、消化管潰瘍治療剤、抗腫瘍剤として優れた薬理作用を示す。

PTO 96-0284

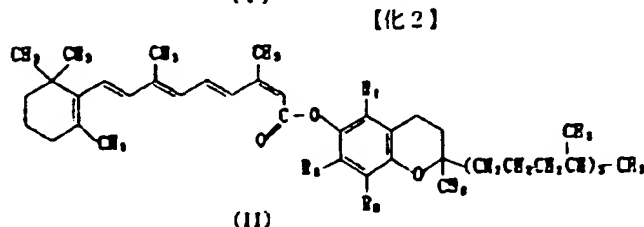
S.T.I.C., Translations Branch

【特許請求の範囲】

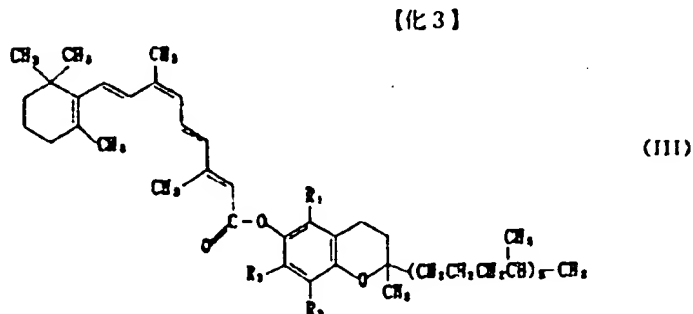
【請求項1】 次の一般式(1)



一般式(II)



または一般式(III)



(上記式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は同一または異なって、水素原子またはメチル基を示す。ただし、 R_1 、 R_2 および R_3 が同時にメチル基ではないものとする)で表わされるビタミンA酸エステル化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なビタミンA酸エステル化合物に関し、殊に α -トコフェロールを除くトコフェロール同族体とビタミンA酸とのエステル化合物に関する。またこの化合物は皮膚潰瘍治療剤、消化管潰瘍治療剤および抗腫瘍剤として優れた薬理効果を示すことから、この化合物を有効成分とする医薬にも関するものである。

【0002】

【従来の技術】ビタミンA酸は生体内においてビタミンAアルコールより生合成され、生体内でのビタミンAの効果の発現の際の中間活性体と考えられている物質である。すなわち、生長促進、蛋白代謝、上皮細胞組織の安定化などのビタミンAの機能はこのビタミンA酸を経由して行なわれることが解明されている。そしてこのビタミンA酸には側鎖の不飽和結合に由来して全トランスビタミンA酸、13-シスビタミンA酸、9-シスビタミンA酸などが知られている。

【0003】ビタミンA酸は上記したようにビタミンAの活性型化合物と考えられるが、過剰障害を引き起こしやすい欠点がある。

【0004】上記のような生理活性を有するビタミンA

酸をその酸としての機能に着目して同じく生理活性を有するアルコールとエステル化することにより有用な物質を製造することはこれまでに知られており、例えばd- α -トコフェロールビタミンA酸エステル、d1- α -トコフェロールビタミンA酸エステル(特開昭48-469)、および α -トコフェロール-13-cis-ビタミンA酸エステル(特開昭54-92967)が知られている。

【0005】しかしながら、上記以外のトコフェロール同族体とのビタミンA酸エステル化合物は未だ知られていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】上記したように従来 α -トコフェロールビタミンA酸エステルが知られているだけであつたが、ビタミンA酸の酸としての官能性と、 α -トコフェロール以外のトコフェロール同族体のアルコールとしての官能性を考慮すると、ビタミンA酸と α -トコフェロール以外のトコフェロール同族体からの新規なエステル化誘導体の創成の可能性があるところから、かかる新規な化合物を入手し、しかし入手した化合物が薬理効果を有するものであるならば技術の豊富化の観点からもきわめて好ましいことであるから、かかる新規なエステル化誘導体の解明が望まれるところである。

【0007】

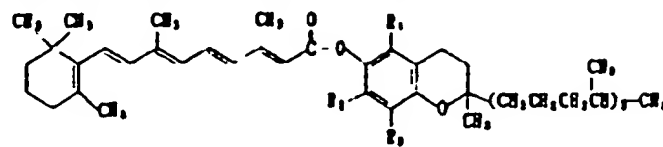
【課題を解決するための手段】本発明者らは、ビタミンA酸と α -トコフェロール以外のトコフェロール同族体

とをエステル化することによって新規なビタミンA酸エステル化合物を得ることができ、しかして得られたビタミンA酸エステル化合物が優れた薬理効果を示すもので*

*あることを見出して、本発明を完成したのである。

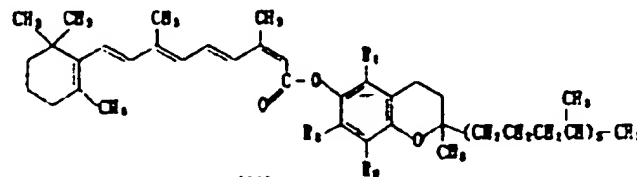
【0008】すなわち、本発明は次の一般式(1)

【化4】



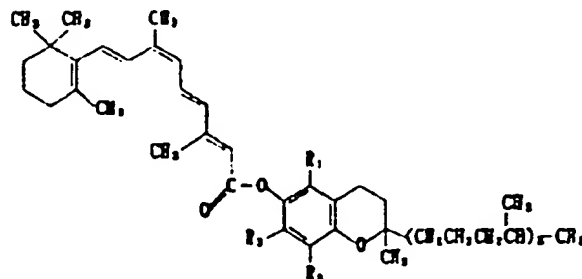
(1)

【化5】



(II)

【化6】

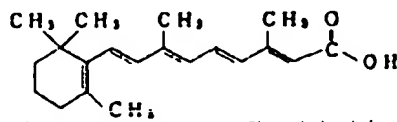


(III)

(上記式中、R₁、R₂およびR₃は同一または異なって、水素原子またはメチル基を示す。ただし、R₁、R₂およびR₃が同時にメチル基ではないものとする)で表わされるビタミンA酸エステル化合物に関する。

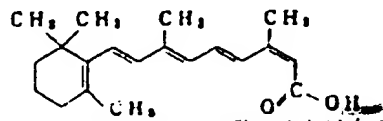
【0009】上記した一般式(1)、(II)または(III)で示される本発明のビタミンA酸エステル化合物は、次の構造式

【化7】



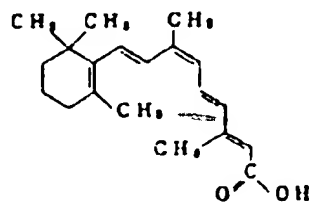
で示される全トランスビタミンA酸、または次の構造式

【化8】



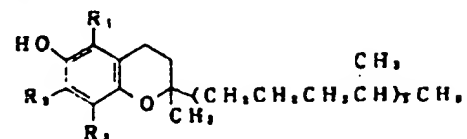
で示される13-シスビタミンA酸、または次の構造式

【化9】



で示される9-シスビタミンA酸またはこれらの機能性誘導体と、次の一般式

【化10】



(式中、R₁、R₂およびR₃は上記で定義した意味を有する)で示されるトコフェロール同族体とを公知の方法によって反応させてエステルを形成させることによって得られる。

【0010】上記したトコフェロール同族体としては、トコロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、ε-トコフェロール、ζ-トコフェロール、η-トコフェロールが含まれる。光学異性体について言えば、d1体も、光学活性体も使用することができる。即ち、天然に存在するβ-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロールについては、そのd体も使用することができる。

【0011】このエステル化反応は、上記したビタミンA酸とトコフェロール同族体とをジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)やトリフルオロ酢酸無水物のような縮合剤の存在下に直接縮合させる方法によるか、ビタミンA酸の低級アルキルエステルとトコフェロール同族体とをエステル交換触媒の存在下にエステル交換反応させるか、またはビタミンA酸を酸ハロゲン化物に変換し、酸結合剤、例えば無機または有機の塩基の存在下にトコフェロール同族体と反応させることによって行なう

ことができる。

【0012】上記したビタミンA酸とトコフェロール同族体とのDCCの存在下における直接縮合反応は、ビタミンA酸：トコフェロール同族体のモル比で1～3：3～1の混合物、好ましくは1：1の混合物を、有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒中において、ビタミンA酸の0.5～3倍モルのDCCの存在下に、常温～溶媒の沸点温度で数分間～数日間を要して行なうことができる。

【0013】また上記したビタミンA酸とトコフェロール同族体とのトリフルオロ酢酸無水物の存在下における直接縮合反応は、ビタミンA酸：トコフェロール同族体のモル比で1～3：3～1の混合物、好ましくは1：1の混合物を、有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒中において、ビタミンA酸の0.5～3倍モルのトリフルオロ酢酸無水物の存在下に、常温～溶媒の沸点温度で数分間～数日間を要して行なうことができる。

【0014】またエステル交換法による場合には、ビタミンA酸の低級アルキルエステル、例えばメチルエステルを有機溶媒例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒中でエステル交換触媒としてのナトリウムメトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドなどの存在下に、ビタミンA酸に対して0.5～3倍モル好ましくは等モル量のトコフェロール同族体をエステル交換反応させることによって行なうことができる。

【0015】また酸ハロゲン化物法によるエステル化の場合には、ビタミンA酸またはそのアルカリ塩を塩化オキザリルのような塩素化剤によって酸塩化物に変換し、有機溶媒中で塩基例えばピリジンの存在下にトコフェロール同族体と反応を行なうことができる。

【0016】上記したようにビタミンA酸エステルは種々の方法によって合成しうるが、ビタミンA酸の共役二重結合の立体構造を保持し、異性化や環化反応を防止するためには、なるべく温和な条件下に反応を行なうことが望ましい。その意味から、トリフルオロ酢酸無水物によるエステル化反応が最も好ましい。

【0017】これらの方法によって得られるビタミンA酸エステル化合物は、吸着クロマトグラフィーまたは分子蒸留によって精製すれば、容易に高純度となり、医薬として利用できるものとなる。

【0018】本発明のビタミンA酸エステルは、皮膚潰瘍治療剤、消化管潰瘍治療剤、抗腫瘍剤として優れた薬理作用を示し、医薬として有用である。

【0019】本発明の化合物を医薬として用いる場合、適当な担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、坐剤、軟膏剤などの形態で投与することができる。投与量は患者の症状、年齢、体重などにより変化しうるが、通常成人1日あたり、10～500mgが適当である。

【0020】以下、本発明を実施例により詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0021】

【実施例】実施例 1

d1-トコールビタミンA酸エステル

ビタミンA酸 (3.9 g)、イソプロピルエーテル (40 ml) の混合物に、室温にて攪拌下にトリフルオロ酢酸無水物 (2.0 ml) を15分間で滴下した。次いで、d1-トコール (5.0 g) のイソプロピルエーテル (9 ml) 溶液を10分間で滴下し、室温にて1時間30分攪拌した。その後、アンモニア水 (5 ml) を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液：2% イソプロピルエーテル-ヘキサン) にて精製して、6.42 g の表題化合物を得た。

IR (液膜法) 1730 cm^{-1} 。

NMR (CDCl_3) δ 1.03 (6H, s), 1.27 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 5.96 (1H, s), 6.12 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 6.18 (2H, d, $J=16\text{ Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$), 6.70-6.85 (3H, m), 7.07 (1H, dd, $J_1=15\text{ Hz}$, $J_2=11\text{ Hz}$)。

MS m/e 670 (M^+)。

【0022】実施例 2

d1- β -トコフェロールビタミンA酸エステル

ビタミンA酸 (2.2 g)、イソプロピルエーテル (50 ml) の混合物に、室温にて攪拌下にトリフルオロ酢酸無水物 (1.0 ml) を滴下し、さらに15分間攪拌した。次いで、d1- β -トコフェロール (3.0 g) のイソプロピルエーテル (10 ml) 溶液を10分間で滴下し、室温にて17時間攪拌した。その後、アンモニア水 (3 ml) を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液：2% イソプロピルエーテル-ヘキサン) にて精製して、5.40 g の表題化合物を得た。

IR (液膜法) 1730 cm^{-1} 。

NMR (CDCl_3) δ 1.04 (6H, s), 1.24

(3H, s), 1.72 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7 Hz), 6.03 (1H, s), 6.12 (1H, d, J=11 Hz), 6.23 (2H, d, J=16 Hz), 6.37 (1H, d, J=15 Hz), 6.78 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J₁=15 Hz, J₂=11 Hz).

MS m/e 698 (M⁺).

【0023】実施例 3

d-γ-トコフェロールビタミンA酸エステル
ビタミンA酸 (1.6 g), イソプロピルエーテル (30 ml) の混合物に、室温にて攪拌下にトリフルオロ酢酸無水物 (0.8 ml) を滴下し、さらに15分間攪拌した。次いで、d-γ-トコフェロール (2.0 g) のイソプロピルエーテル (10 ml) 溶液を10分間で滴下し、室温にて5時間攪拌した。その後、アンモニア水 (1.7 ml) を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に濃縮した。残液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 2% イソプロピルエーテル-ヘキサン) にて精製して、2.40 g の表題化合物を得た。

IR (液膜法) 1730 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ 1.04 (6H, s), 1.25 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7 Hz), 6.02 (1H, s), 6.12 (1H, d, J=11 Hz), 6.22 (2H, d, J=16 Hz), 6.37 (1H, d, J=15 Hz), 6.50 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J₁=15 Hz, J₂=11 Hz).

MS m/e 698 (M⁺).

【0024】実施例 4

d-δ-トコフェロールビタミンA酸エステル
ビタミンA酸 (6.0 g), イソプロピルエーテル (60 ml) の混合物に、室温にて攪拌下にトリフルオロ酢酸無水物 (3.1 ml) を滴下し、さらに15分間攪拌した。次いで、d-δ-トコフェロール (8.1 g) のイソプロピルエーテル (13 ml) 溶液を10分間で滴下し、室温にて2時間30分攪拌した。その後、アンモニア水 (7.2 ml) を加えて、さらに1時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に濃縮した。残液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 2% イソプロピルエーテル-ヘキサン) にて精製して、11.8 g の表題化合物を得た。

IR (液膜法) 1730 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ 1.04 (6H, s), 1.26 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7 Hz), 5.97 (1H, s), 6.12 (1H, d, J=11 Hz), 6.24 (2H, d, J=16 Hz), 6.37 (1H, d, J=15 Hz), 6.66 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J₁=15 Hz, J₂=11 Hz).

MS m/e 684 (M⁺).

【0025】実施例 5

d1-β-トコフェロール-13-シス-ビタミンA酸エステル

13-シス-ビタミンA酸 (95 mg), d1-β-トコフェロール (129 mg) を用いて、実施例2と同様に処理して、152 mg の表題化合物を得た。

IR (液膜法) 1730 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ 1.04 (6H, s), 1.24 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7 Hz), 5.96 (1H, s), 6.11 (1H, d, J=16 Hz), 6.19 (1H, d, J=11 Hz), 6.27 (1H, d, J=16 Hz), 6.77 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J₁=15 Hz, J₂=11 Hz), 7.84 (1H, d, J=15 Hz).

MS m/e 698 (M⁺).

【0026】実施例 6

d1-β-トコフェロール-9-シス-ビタミンA酸エステル

9-シス-ビタミンA酸 (101 mg), d1-β-トコフェロール (138 mg) を用いて、実施例2と同様に処理して、180 mg の表題化合物を得た。

IR (液膜法) 1730 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ 1.04 (6H, s), 1.24 (3H, s), 1.71 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7 Hz), 5.82 (1H, s), 6.09 (1H, d, J=11 Hz), 6.27 (1H, d, J=15 Hz), 6.31 (1H, d, J=16 Hz), 6.67 (1H, d, J=16 Hz), 6.79 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J₁=15 Hz, J₂=11 Hz).

MS m/e 698 (M⁺).

【0027】実施例 7

d-γ-トコフェロール-13-シス-ビタミンA酸エステル

13-シス-ビタミンA酸 (80 mg), d-γ-トコフェロール (100 mg) を用いて、実施例3と同様に処理して、132 mg の表題化合物を得た。

IR (液膜法) 1730 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ 1.04 (6H, s), 1.25 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7 Hz), 6.02 (1H, s), 6.12 (1H, d, J=11 Hz), 6.22 (2H, d, J=16 Hz), 6.37 (1H, d, J=15 Hz), 6.50 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J₁=15 Hz, J₂=11 Hz).

9

10

s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s),
2.18 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J=7$ Hz),
5.96 (1H, s), 6.11 (1H, d, $J=16$ Hz),
6.19 (1H, d, $J=11$ Hz), 6.
27 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.50 (1H,
s), 7.04 (1H, dd, $J_1=15$ Hz, $J_2=1$
Hz), 7.84 (1H, d, $J=15$ Hz).

MS m/e 698 (M^+).

【0028】実施例 8

d- γ -トコフェロール-9-シス-ビタミンA酸エス 10
テル

9-シス-ビタミンA酸 (80 mg)、d- γ -トコフェ
ロール (100 mg) を用いて、実施例3と同様に処理し

て、145 mgの表題化合物を得た。

IR (液膜法) 1730cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ 1.04 (6H, s), 1.25
(3H, s), 1.72 (3H, s), 2.02 (3H,
s), 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s),
2.37 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J=7$ Hz),
5.82 (1H, s), 6.09 (1H, d, $J=11$ Hz), 6.27 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.
31 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.50 (1H,
s), 6.67 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.15
(1H, dd, $J_1=15$ Hz, $J_2=11$ Hz).

MS m/e 698 (M^+).

PTO 96-0284

Japan Kokai
No.4-244076

VITAMIN A ACID ESTER COMPOUNDS
[Bitamin A San Esuteru Kagobutsu]

Hitoshi Toyoda, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. November 1995

Translated by: FLS, Inc.

(19) Japan

(12) Office Gazette for Unexamined Patent Applications (A)

(11) Kokai (Unexamined Patent Application) No. 4-244076

(43) Kokai Publication Date: September 1, 1992

(21) Application No. 3-27798

(22) Application Date: January 30, 1991

(72) Inventors: Hitoshi Toyoda, Masahiro Tsuji, and Masato Ootsuki

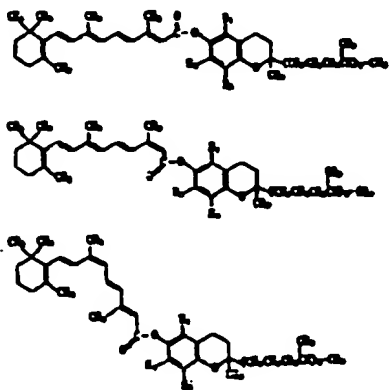
(71) Applicant: Nisshin Seifun K.K.

(51) IPC: C 07 C 311/72
A 61 K 31/355

(54) VITAMIN A ACID ESTER COMPOUNDS

(57) [Summary]

[Structure] This invention offers new ester derivatives of tocopherol homologs, excluding α -tocopherol, that are expressed by the following general formulas and total trans- vitamin A acid, 1,3- cis- vitamin A acid, or 9- cis- vitamin A acid.



(where R₁, R₂, and R₃ are the same or different and indicate hydrogen atoms or methyl groups. However, R₁, R₂, and R₃ cannot all be methyl groups simultaneously.)

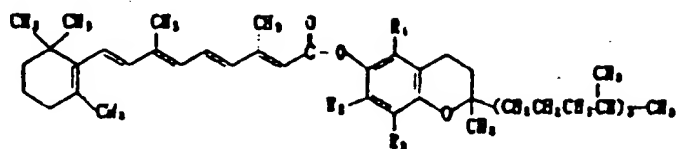
[Effects] The vitamin A acid esters exhibit excellent medicinal effects as drugs for skin ulcers and digestive tract ulcers and as antitumor drugs.

[SPECIFICATIONS]

/876*

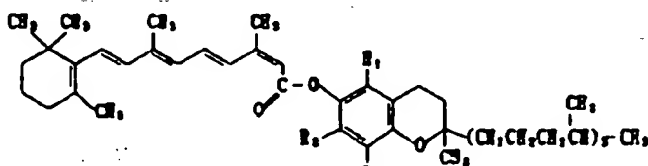
[Claim 1] Vitamin A acid ester compounds that are expressed by the following general formulas [I], [II], and [III]:

[Chem. 1]



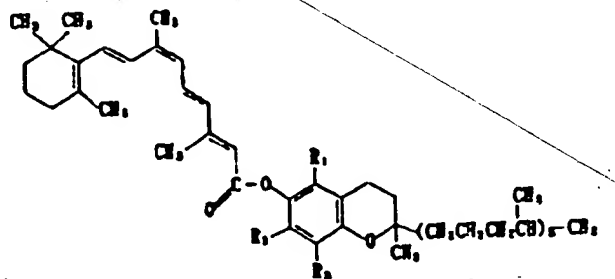
(I)

[Chem. 2]



(II)

[Chem. 3]



(where R_1 , R_2 , and R_3 are the same or different and indicate hydrogen atoms or methyl groups. However, R_1 , R_2 , and R_3 cannot all be methyl groups simultaneously.)

[Detailed Explanation of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application] This invention pertains to new vitamin A acid ester compounds, specifically to ester

*Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

compounds of tocopherol homologs, excluding α - tocopherol, and vitamin A acid. Because these compounds exhibit excellent medicinal effects as drugs for skin ulcers and digestive tract ulcers and as antitumor drugs, this invention also pertains to medicines that use these compounds as an active ingredient.

[0002]

[Prior Technology] Vitamin A acid is biosynthesized from vitamin A alcohol in an organism and is regarded as an intermediate active substance for exhibiting the effects of vitamin A in an organism. That is, it has been elucidated that the functions of vitamin A, such as growth promotion, protein metabolism, and the stabilization of epithelial cell tissue, are implemented via this vitamin A acid. Total trans-vitamin A acid, 1,3- cis- vitamin A acid, 9- cis- vitamin A acid, etc., are known as the vitamin A acids that result from the unsaturated linkage of its side chain.

[0003] As stated in the foregoing, vitamin A acids are regarded as active-type compounds of vitamin A, but they also tend to have problems caused by excessive amounts.

[0004] Focusing attention on the functions of vitamin A acid as an acid, the manufacture of useful substances by esterifying vitamin A acid, which has the aforesaid physiological activities, with an alcohol that also has physiological activities has been known. For example, d- α - tocopherol vitamin A acid ester, dl- α - tocopherol vitamin A acid ester (Kokai 48-469), and α - tocopherol- 1,3- cis- vitamin A acid ester (Kokai

54-92967) are known.

[0005] However, ester compounds of vitamin A acid with tocopherol homologs other than the aforesaid tocopherol homologs are not known yet.

[0006]

[Problems that the Invention Intends to Solve] As stated in the foregoing, only α -tocopherol vitamin A esters are known, but, when the functionality of vitamin A acid as an acid and the functionality of tocopherol homologs, excluding α -tocopherol, as an alcohol are taken into consideration, the possibility arises of creating new esterified derivatives from vitamin A acids and tocopherol homologs. If such new compounds could be obtained, and if the obtained compounds had medicinal effects, they would be very desirable from the point of enriching the technology; therefore, the discovery of such a new esterified derivative has been sought.

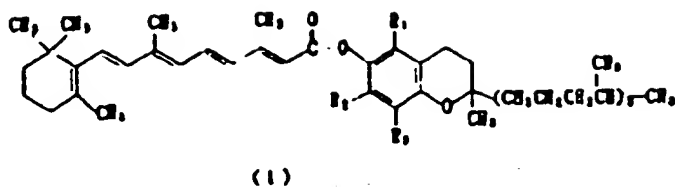
[0007]

[Procedure to Solve the Problems] The inventors found that new vitamin A acid ester compounds could be obtained by esterifying vitamin A acid and tocopherol homologs other than α -tocopherol and that the obtained vitamin A ester compounds had excellent medicinal effects, thereby completing this invention.

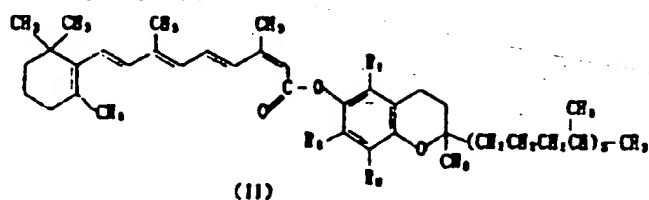
/877

[0008] That is, this invention pertains to vitamin A acid ester compounds that are expressed by the following general formulas [I], [II], and [III]:

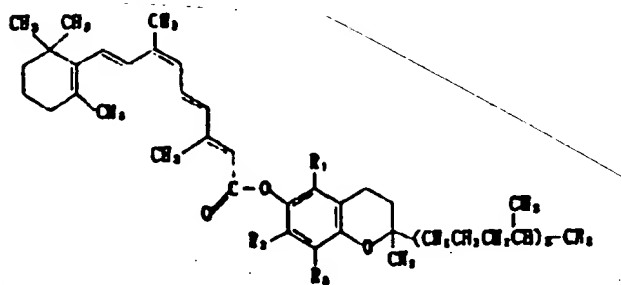
[Chem. 4]



[Chem. 5]



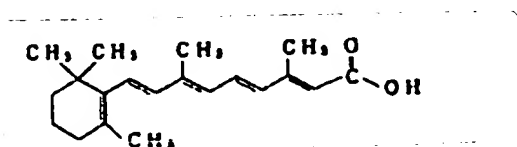
[Chem. 6]



(where R_1 , R_2 , and R_3 are the same or different and indicate hydrogen atoms or methyl groups. However, R_1 , R_2 , and R_3 cannot all be methyl groups simultaneously.)

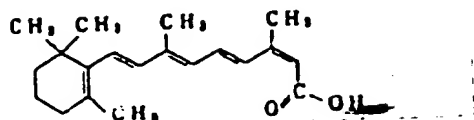
[0009] The vitamin A acid ester compound of this invention that is expressed by the aforesaid general formula (I), (II), or (III) is obtained by reacting total trans-vitamin A acid expressed by the following structural formula:

[Chem. 7]



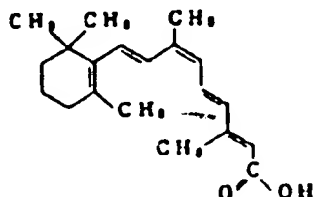
1,3- cis- vitamin A acid expressed by the following formula:

[Chem. 8]



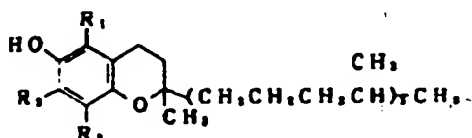
9- cis- vitamin A acid expressed by the following formula:

[Chem. 9]



or their functional derivatives with a tocopherol homolog expressed by the following general formula:

[Chem. 10]



(where R_1 , R_2 , and R_3 are defined as above) by a commonly known method to form an ester.

[0010] Included in the aforesaid tocopherol homologs are tocol [as transliterated], β -tocopherol, γ -tocopherol, δ -tocopherol, ϵ -tocopherol, ζ -tocopherol, and η -tocopherol. Concerning optical isomers, dl substances and optically active substances can be also used. That is, with regard to β -tocopherol, γ -tocopherol, and δ -tocopherol that exist in nature,

their d substances can be also used.

[0011] This esterification reaction is conducted by directly condensing the aforesaid vitamin A acids and tocopherol homologs in the presence of a condensation agent, such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or trifluoroacetic anhydride, by transesterifying a lower alkylester of the vitamin A acids and tocopherol homologs in the presence of a transesterification catalyst, or by converting the vitamin A acids into acid halides, which are then made to react with tocopherol homologs in the presence of an acid bonding agent, such as an inorganic or organic base.

/878

[0012] The aforesaid direct condensation reaction of vitamin A acids and tocopherol homologs in the presence of DCC is conducted by reacting a mixture of a vitamin A acid and a tocopherol homolog in the ratio of 1 ~ 3 : 3 ~ 1 by mole, preferably a mixture with a ratio of 1 : 1, in an organic solvent, such as a hydrocarbon solvent (benzene, toluene, hexane, etc.), an ether (diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, etc.), or a halogen solvent (dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, etc.), in the presence of DCC in an amount of 0.5 ~ 3.0 times that of the moles of the vitamin A acid at a temperature ranging from room temperature to the boiling point temperature of the solvent over a period of a few minutes to several days.

[0013] The aforesaid direct condensation reaction of vitamin A acids and tocopherol homologs in the presence of

trifluoroacetic anhydride is conducted by reacting a mixture of a vitamin A acid and a tocopherol homolog in the ratio of 1 ~ 3 : 3 ~ 1 by mole, preferably a mixture with a ratio of 1 : 1, in an organic solvent, such as a hydrocarbon solvent (benzene, toluene, hexane, etc.), an ether (diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, etc.), or a halogen solvent (dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, etc.), in the presence of trifluoroacetic anhydride in an amount of 0.5 ~ 3.0 times that of the moles of the vitamin A acid at a temperature ranging from room temperature to the boiling point temperature of the solvent over a period of a few minutes to several days.

[0014] The aforesaid transesterification is conducted by reacting a lower alkylester, such as methylester, of a vitamin A acid with a tocopherol homolog in an amount of 0.5 ~ 3 times that of the moles of the vitamin A acid, preferably in the same mole amount, in an organic solvent, such as a hydrocarbon solvent (benzene, toluene, hexane, etc.), an ether (diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, etc.), or a halogen solvent (dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, etc.), in the presence of sodium methoxide, potassium-t-butoxide, etc., as a transesterification agent.

[0015] In the case of esterifying by the acid halide method, a vitamin A acid or its alkali salt is converted into acid chloride with a chlorinating agent, such as oxalyl chloride, and this reacts with a tocopherol homolog in an organic solvent in the presence of a base, such as pyridine.

[0016] As discussed above, vitamin A esters can be synthesized by various methods, but it is preferable to carry out the reaction under conditions as mild as possible in order to maintain vitamin A acid's stereo-structure with conjugated double bonds and to prevent isomerization and cyclization reactions. For this reason, the esterification by trifluoroacetic anhydride is most suitable.

[0017] The vitamin A acid compounds obtained by these methods can be refined easily to a high purity by adsorption chromatography or molecular distillation, thereby making it applicable for pharmaceutical purposes.

[0018] The vitamin A acid esters of this invention are useful as medicine, exhibiting excellent medicinal effects as drugs for skin ulcers and digestive tract ulcers and as antitumor drugs.

[0019] When using the compounds of this invention for medicine, they can be mixed with a carrier, excipient, diluent, etc., and administered in the form of powder, pills, capsules, granules, injection drugs, suppositories, ointments, etc. The amount to be administered depends on the patient's symptoms, age, weight, etc., but 10 ~ 500mg per day is normally adequate for an adult.

[0020] The following explains this invention in further detail, referring to implemented examples, but they do not restrict this invention.

[0021]

[Implemented Examples] Implemented Example 1

dl- tocopherol vitamin A acid ester

While stirring, trifluoroacetic anhydride (2.0 ml) was dropped at room temperature into the mixture of a vitamin A acid (3.9 g) and isopropylether (40 ml) over a period of 15 minutes. Subsequently, an isopropylether (9 ml) solution of dl- tocol (5.0 g) was dropped into it over a period of 10 minutes, and the mixture was stirred for 1 hour and 30 minutes at room temperature. Aqueous ammonia (5 ml) was then added to it and stirred for another 1 hour. The reacted solution was washed with water and saturated salt water, dried with magnesium sulfuric anhydride, and then concentrated. The residue was refined by a silica-gel chromatography (the eluate: 2% isopropylether-hexane), thereby yielding 6.42 g of the title compound.

IR (a liquid film method) 1730 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ 1.03 (6H. s). 1.27 (3H. s) 1.72 (3H. s). 2.01 (3H. s). 2.39 (3H. s). 2.74 (2H. t. $J = 7\text{Hz}$). 5.96 (1H. s). 6.12 (1H. d. $J = 11\text{Hz}$). 6.18 (2H. d. $J = 16\text{Hz}$). 6.37 (1H. d. $J = 15\text{Hz}$). 6.70 - 6.85 (3H. m). 7.07 (1H. dd. $J_1 = 15\text{Hz}$. $J_2 = 11\text{Hz}$).

MS m/e 670M^[illegible]).

[0022] Implemented Example 2

dl- β -tocopherol vitamin A acid ester

While stirring, trifluoroacetic anhydride (1.0 ml) was dropped at room temperature into the mixture of vitamin A acid

(2.2 g) and isopropylether (50 ml), and the mixture was stirred for 15 minutes. Subsequently, an isopropylether (10 ml) solution of dl- β - tocopherol (3.0 g) was dropped into it over a period of 10 minutes, and the mixture was stirred for 17 hours at room temperature. Aqueous ammonia (3 ml) was then added to it and stirred for another 1 hour. The reacted solution was washed with water and saturated salt water, dried with magnesium sulfuric anhydride, and then concentrated. The residue was refined by a silica-gel chromatography (the eluate: 2% isopropylether-hexane), thereby yielding 3.40 g of the title compound.

IR (a liquid film method) 1730 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ 1.04 (6H. s). 1.24 (3H. s). 1.72 (3H. s). 1.99 (3H. s). 2.01 (3H. s). 2.12 (3H. s). 2.40 (3H. s) 2.60 (2H. t. $J = 7\text{Hz}$). 6.03 (1H. s). 6.12 (1H. d. $J = 11\text{Hz}$). 6.23 (2H. d. $J = 16\text{Hz}$). 6.37 (1H. d. $J = 15\text{Hz}$). 6.78 (1H. s). 7.08 (1H. dd. $J_1 = 15\text{Hz}$. $J_2 = 11\text{Hz}$).

/879

MS m/e 698 ($M^{\text{[illegible]}}$).

[0023] Implemented Example 3

d- γ - tocopherol vitamin A acid ester

While stirring, trifluoroacetic anhydride (0.8 ml) was dropped at room temperature into the mixture of vitamin A acid (1.6 g) and isopropylether (30 ml), and the mixture was stirred for 15 minutes. Subsequently, an isopropylether (10 ml) solution of d- γ - tocopherol (2.0 g) was dropped into it over a period of 10 minutes, and the mixture was stirred for 5 hours at room temperature. Aqueous ammonia (1.7 ml) was then added to it and

stirred for another 1 hour. The reacted solution was washed with water and saturated salt water, dried with magnesium sulfuric anhydride, and then concentrated. The residue was refined by a silica-gel chromatography (the eluate: 2% isopropylether-hexane), thereby yielding 2.40 g of the title compound.

IR (a liquid film method) 1730 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ 1.04 (6H. s). 1.25 (3H. s). 1.73 (3H. s). 2.02 (3H. s). 2.11 (3H. s). 2.18 (3H. s). 2.40 (3H. s). 2.60 (2H. t. $J = 7\text{Hz}$). 6.02 (1H. s). 6.12 (1H. d. $J = 11\text{Hz}$). 6.22 (2H. d. $J = 16\text{Hz}$). 6.37 (1H. d. $J = 15\text{Hz}$). 6.50 (1H. s). 7.07 (1H. dd. $J_1 = 15\text{Hz}$. $J_2 = 11\text{Hz}$).

MS m/e 698 ($M^{\text{[illegible]}}$).

[0024] Implemented Example 4

d- δ - tocopherol vitamin A acid ester

While stirring, trifluoroacetic anhydride (3.1 ml) was dropped at room temperature into the mixture of vitamin A acid (6.0 g) and isopropylether (60 ml), and the mixture was stirred for 15 minutes. Subsequently, an isopropylether (13 ml) solution of d- δ - tocopherol (8.1 g) was dropped into it over a period of 10 minutes, and the mixture was stirred for 2 hours and 30 minutes at room temperature. Aqueous ammonia (7.2 ml) was then added to it and stirred for another 1 hour. The reacted solution was washed with water and saturated salt water, dried with magnesium sulfuric anhydride, and then concentrated. The residue was refined by a silica-gel chromatography (the eluate: 2% isopropylether-hexane), thereby yielding 11.8 g of the title

compound.

IR (a liquid film method) 1730 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ 1.04 (6H. s). 1.26 (3H. s). 1.72 (3H. s). 2.02 (3H. s). 2.14 (3H. s). 2.40 (3H. s). 2.73 (2H. t. $J = 7\text{Hz}$). 5.97 (1H. s). 6.12 (1H. d. $J = 11\text{Hz}$). 6.24 (2H. d. $J = 16\text{Hz}$). 6.37 (1H. d. $J = 15\text{Hz}$). 6.66 (1H. s). 6.70 (1H. s). 7.07 (1H. dd. $J_1 = 15\text{Hz}$. $J_2 = 11\text{Hz}$).

MS m/e 684 ($M^{\text{[illegible]}}$).

[0025] Implemented Example 5

dl- β - tocopherol- 1,3- cis- vitamin A acid ester

Using 1,3 - cis - vitamin A acid (95 mg) and dl- β - tocopherol (129 mg), 152 mg of the title compound was obtained in the same manner as in Implemented Example 2.

IR (a liquid film method) 1730 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ 1.04 (6H. s). 1.24 (3H. s). 1.72 (3H. s). 1.99 (3H. s). 2.03 (3H. s). 2.12 (3H. s). 2.17 (3H. s). 2.60 (2H. t. $J = 7\text{Hz}$). 5.96 (1H. s). 6.11 (1H. d. $J = 16\text{Hz}$). 6.19 (1H. d. $J = 11\text{Hz}$). 6.27 (1H. d. $J = 16\text{Hz}$). 6.77 (1H. s). 7.05 (1H. dd. $J_1 = 15\text{Hz}$. $J_2 = 11\text{Hz}$). 7.84 (1H. d. $J = 15\text{Hz}$)

MS m/e 698 ($M^{\text{[illegible]}}$).

[0026] Implemented Example 6

dl- β - tocopherol- 9- cis - vitamin A acid ester

Using 9 - cis - vitamin A acid (101 mg) and dl- β - tocopherol (138 mg), 180 mg of the title compound was obtained in the same manner as in Implemented Example 2.

IR (a liquid film method) 1730 cm^{-1} .

NMR (CDCl₃) δ 1.04 (6H. s). 1.24 (3H. s). 1.71 (3H. s). 1.99 (3H. s). 2.01 (3H. s). 2.12 (3H. s). 2.37 (3H. s). 2.60 (2H. t. J = 7Hz). 5.82 (1H. s). 6.09 (1H. d. J = 11Hz). 6.27 (1H. d. J = 15Hz). 6.31 (1H. d. J = 16Hz). 6.67 (1H. d. J = 16Hz). 6.79 (1H. s). 7.15 (1H. dd. J₁ = 15Hz. J₂ = 11Hz).

MS m/e 698 (M^[illegible]).

[0027] Implemented Example 7

d- γ - tocopherol- 1,3- cis- vitamin A acid ester

Using 1,3- cis- vitamin A acid (80 mg) and d- γ - tocopherol (100 mg), 132 mg of the title compound was obtained in the same manner as in Implemented Example 3.

IR (a liquid film method) 1730 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ 1.04 (6H. s). 1.25 (3H. s). 1.73 (3H. s). 2.01 (3H. s). 2.11 (3H. s). 2.17 (3H. s). 2.18 (3H. s). 2.60 (2H. t. J = 7Hz). 5.96 (1H. s). 6.11 (1H. d. J = 16Hz). 6.19 (1H. d. J = 11Hz). 6.27 (1H. d. J = 16Hz). 6.50 (1H. s). 7.04 (1H. dd. J₁ = 15Hz. J₂ = 11Hz). 7.84 (1H. d. J = 15Hz).

/880

MS m/e 698 (M^[illegible]).

[Implemented Example 8]

d- γ - tocopherol- 9- cis- vitamin A acid ester

Using 9- cis- vitamin A acid (80 mg) and d- γ - tocopherol (100 mg), 145 mg of the title compound was obtained in the same manner as in Implemented Example 3.

IR (a liquid film method) 1730 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ 1.04 (6H. s). 1.25 (3H. s). 1.72 (3H. s). 2.02 (3H. s). 2.11 (3H. s). 2.18 (3H. s). 2.37 (3H. s). 2.60 (2H.

t. $J = 7\text{Hz}$). 5.82 (1H. s). 6.09 (1H. d. $J = 11\text{Hz}$). 6.27 (1H.
d. $J = 15\text{Hz}$). 6.31 (1H. d. $J = 16\text{Hz}$). 6.50 (1H. s). 6.67 (1H.
d. $J = 16\text{Hz}$). 7.15 (1H. dd. $J_1 = 15\text{Hz}$. $J_2 = 11\text{Hz}$).
MS m/e 698 ($M^{\text{[illegible]}}$).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.